

## 論文内容要旨(甲)

Protective effects of fucoidan on interleukin-1 $\beta$ -induced inflammation in SW982 human synovial cells  
(SW982 ヒト滑膜肉腫細胞におけるインターロイキン-1 $\beta$ 誘発性炎症に対する fucoidan の保護効果)

掲載雑誌名

THE SHOWA UNIVERSITY JOURNAL of MEDICAL SCIENCES

第 26 巻 1 号 2014 年

掲載予定

病理系薬理学(医科薬理学分野)専攻 新井 昌幸

【目的】Fucoidan は、褐藻の細胞外基質で見られる硫酸化多糖類で、抗凝固作用、抗血栓作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、抗酸化作用を示す多くの生物学的作用が報告されている。近年、fucoidan の抗炎症作用について、哺乳動物細胞と炎症性の動物モデルを用いて研究報告なされたが、その細胞性分子機構については、十分に理解されていない。また、関節リウマチ (RA) は bone erosion、変形と関節破壊を起こす関節滑膜の慢性炎症性疾患である。活性化された T 細胞、滑膜細胞やマクロファージからはサイトカイン、成長因子の産生過剰が起こり、増殖性滑膜炎・関節炎を発症する。

そこで、本研究では、ヒト滑膜肉腫細胞 (SW982) を用い、インターロイキン (IL)-1 $\beta$  で誘発した炎症誘発媒介物質の生産増加に対する、fucoidan の NF- $\kappa$ B および mitogen-activated protein kinase (MAPK) を介する炎症抑制機構への作用を評価した。

【方法】SW982 細胞株は、滑膜線維芽細胞由来で、正常滑膜細胞の代替として広く利用されている。細胞を①無処置 control 群、②IL-1 $\beta$  5ng/ml、③fucoidan 100 $\mu$ g/ml、④IL-1 $\beta$  5ng/ml+fucoidan 100 $\mu$ g/ml の 4 つの処置群に分けた。②、③群はそれぞれ 20 分間、40 分間、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間処置し、分析を行った。④群は、fucoidan 100 $\mu$ g/ml を 1 時間前処置し、その後、IL-1 $\beta$  5ng/ml を同様の時系列で処置し、分析を行った。分析は、腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$ 、シクロオキシゲナーゼ (COX)-2、IL-6 および MAPK(c-jun N-terminal kinase (JNK) および p38MAPK) 活性、NF- $\kappa$ B を測定した。

【結果】IL-1 $\beta$  処置した SW982 細胞は、処置 6 時間以降に炎症性メデ

イエーターである IL-6、TNF- $\alpha$  および COX-2 が増加し、処置後早期より、核内への NF- $\kappa$ B のトランスロケーション増加と JNK および p38MAPK の活性上昇が見られた。しかし、fucoidan 処置では、IL-1 $\beta$  誘導性炎症メディエーターの有意な減少および NF- $\kappa$ B の核トランスロケーション抑制、JNK および p38MAPK 活性抑制が認められた。

【結論】 Fucoidan が IL-1 $\beta$  で刺激した滑膜細胞において、転写因子である NF- $\kappa$ B と転写因子調整酵素である MAPK 活性化を阻害し、炎症誘発媒介物質であるサイトカインや COX-2 の合成を抑制することを明らかにした。これらのデータは、fucoidan が RA を含む炎症性疾患の処置のための治療薬になる可能性を示唆した。